

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|------------------|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00</p> | <p>A2</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/35428</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juni 2000 (22.06.00)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09086</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1999 (24.11.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 58 331.1 17. Dezember 1998 (17.12.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN, Matthias [DE/DE]; Stiegelgasse 19, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; Muehlstrasse 23, D-55270 Schwabenheim (DE). KUEFNER-MUEHL, Ulrike [DE/DE]; Brueder-Grimm Strasse 37d, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, D-55411 Bingen am Rhein (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B-Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> | | <p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> |
| <p>(54) Title: TRICYCLIC NITROGEN HETEROCYCLES AS PDE IV INHIBITORS</p> <p>(54) Bezeichnung: TRICYCLISCHE STICKSTOFFHETEROCYCLEN ALS PDE IV INHIBITOREN</p> <div data-bbox="534 1205 915 1386"><p>(1)</p></div> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the utilisation of tricyclic nitrogen heterocycles of general formula (I) as medicaments with a PDE IV-inhibiting effect, the radicals R¹, R² and R³ having the meanings given in the description and in the claims.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel mit PDE IV inhibierender Wirkung, wobei die Reste R¹, R² und R³ die in der Beschreibung und die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung aufweisen.</p> <p>BEST AVAILABLE COPY</p> | | |

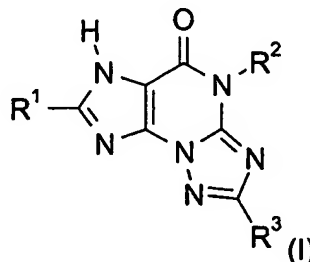
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauritanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Tricyclische Stickstoffheterocyclen als PDE IV Inhibitoren

Die Erfindung betrifft die Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel I



als Arzneimittel mit PDE IV inhibierender Wirkung wobei die Reste R¹, R² und R³ die im nachstehenden Teil der Beschreibung sowie die in den Ansprüchen aufgeführte Bedeutung aufweisen können.

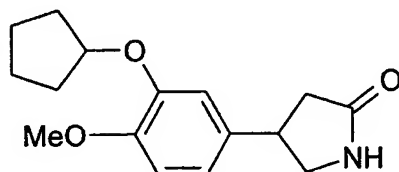
Hintergrund der Erfindung

Cyclische Nukleotid-Phosphodiesterasen (PDEs) bewirken einen Abbau der second messenger cAMP und cGMP zu 5'-AMP und 5'-GMP. Die second messenger cAMP und cGMP lösen die Aktivierung von Proteinkinasen und damit die Phosphorylierung von Proteinen aus. Durch die Hydrolyse von cAMP und cGMP zu den inaktiven Nukleotiden 5'-AMP und 5'-GMP verhindern PDEs folglich die Aktivierung der Proteinkinasen.

Phosphodiesterasen werden u.a. aufgrund unterschiedlicher Substratspezifität, unterschiedlicher kinetischer Eigenschaften etc. in verschiedene PDE-Isoenzym-Klassen eingeteilt. Die Familie der PDE I-Isoenzyme wird über das intrazelluläre Rezeptorprotein für Ca²⁺-Ionen Kalmodulin aktiviert (Ca²⁺/Kalmodulin-stimulierte PDE). PDE II-Isoenzyme sind cGMP-stimulierte Phosphodiesterasen mit geringer Affinität zu cAMP und cGMP. Die Familie der PDE III-Isoenzyme (cGMP-inhibiert) zeichnet sich durch eine hohe Affinität zu cAMP und cGMP aus. Unter den Phosphodiesterasen Typ IV (PDE IV) werden cAMP-spezifische PDEs verstanden, die bei geringer Affinität zu cGMP hohe Affinität zu cAMP aufweisen. PDE V-Isoenzyme sind bei geringer Affinität zu cAMP cGMP-spezifisch.

PDE-Hemmer haben Einfluß auf die Konzentration von intrazellulärem cAMP und cGMP. Von besonderem Interesse ist die selektive Hemmung der Phosphodiesterase Typ IV, welche zu einer Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP führt.

Phosphodiesterase (PDE) Type IV Inhibitoren sind aus dem Stand der Technik bekannt. Einer der prominentesten Vertreter der das PDE IV Isoenzym selektiv hemmenden Verbindungen ist das die folgende chemische Struktur aufweisende Rolipram.

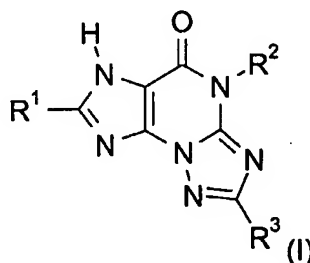


5

PDE IV Hemmer verursachen eine Vasodilatation (Tonusverminderung der glatten Muskulatur), wirken teilweise positiv inotrop und weisen anti-entzündliche Eigenschaften auf. Entsprechend können PDE IV Inhibitoren bei der Behandlung
10 und Prophylaxe von Krankheiten, in denen durch Erhöhung der cAMP-Konzentration obige Effekte erwünscht und zu erwarten sind, eine therapeutische Wirkung entfalten.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

15 Überraschenderweise wurde gefunden, daß tricyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I) deren Reste R^1 , R^2 und R^3 wie nachstehend definiert sind, selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ IV darstellen.
Die Erfindung betrifft folglich die Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel I



20

als Arzneimittel mit PDE IV inhibierender Wirkung, wobei

25 R^1 C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;

30 R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

3.

R³ C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann, substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt ist die o.g. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
worin

R¹ C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Morpholinyl oder Phenyl;

R² C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

R³ C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)phenyloxy, Piperazin oder Pyrrol substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt ist ferner die o.g. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, N-Morpholinyl oder Phenyl;

R² Ethyl, Propyl, Allyl oder Butenyl;

R³ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxyethyl, Methoxybenzyl oder N-Pyrolmethyl,

bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Besonders bevorzugt ist die o.g. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

10 R^1 Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, Cyclopentyl, 3-Tetrahydrofuryl, N-Morpholinyl oder Phenyl;

R^2 Ethyl oder n-Propyl;

15 R^3 Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxyethyl, 4-Methoxybenzyl oder N-Pyrrollylmethyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
20 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt
25 werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

30

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder neo-Pentyl. Gegebenenfalls
35 werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc. verwendet.

Als Cycloalkylreste mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen werden Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet. Als Beispiele 5- oder 6-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte

heterocyclische Ringe, die ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten können, werden genannt: Furan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, 5 Imidazolin, Imidazolidin, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Pyrazolidin.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann in Analogie zu der durch den Stand der Technik für einige Vertreter der vorstehend definierten 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (Tenor et al., *Chem. Ber.* Vol. 97 (1964) S. 1373-1382) beschriebenen Vorgehensweise erfolgen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Die vorliegende Erfindung zielt neben dem zuoberst genannten Verwendungszweck 15 auf die Verwendung der zuvor definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, in denen die selektive Hemmung des PDE IV-Enzyms indiziert ist.

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten in denen 20 durch die Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP ein therapeutisch gewünschter Effekt erzielt werden kann. Entsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den vorstehenden Definitionen zur Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP. Die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den 25 o.g. Definitionen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP ist ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung.

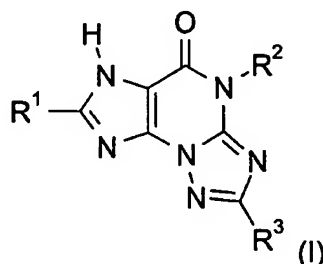
PDE IV Hemmer haben eine bronchodilatorische oder sogar eine anti-entzündliche Wirkung in der Lunge. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den o.g. 30 Definitionen können deshalb Verwendung zur Behandlung von Asthma oder C.O.P.D. (chronische obstruktive pulmonare Krankheit) finden.

PDE IV Inhibitoren hemmen den Eosinophileneinstrom nach einer allergischen Reizung. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß vorstehender 35 Definitionen können folglich bei der Behandlung von allergischen Krankheiten wie z.B. allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis und allergischen Augenkrankheiten eingesetzt werden.

Da PDE IV Hemmer ferner die Freisetzung von Zytokinen wie TNF-alpha von Makrophagen hemmen, ist eine Wirksamkeit der oben definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bei der Behandlung von Krankheiten wie z.B. Adult Respiratory Distress Syndrome oder entzündliche Arthritis, wo TNF-Freisetzung eine Rolle spielt, zu erwarten.

Auch zur Behandlung und Prophylaxe der nachstehend genannten Erkrankungen können die zuvor definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) von therapeutischen Nutzen sein: Asthma, insbesondere Asthma bei Entzündungen der Lungen, Entzündungen der Lungen und der Atemwege, C.O.P.D. (chronische obstruktive pulmonare Krankheit), zystische Fibrose, chronische Bronchitis, eosinophiles Granulom, entzündliche Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, Ischemia, endotoxischer oder septischer Schock, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, chronische Glomerulonephritis, Urticaria, Conjunctivitis vernalis, Multiple Sklerose oder Arteriosklerose.

Tabelle 1 faßt die für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhaltenen pharmakologischen Daten zusammen. Diese wurden in Anlehnung an Torphy et al. (1992), J. Pharmacol. Exp. Ther. 263:1195 bestimmt.



5

Tabelle 1:

| Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | IC ₅₀ [µM] * (human PDE IV) |
|-----|-------------------|----------------|---|---|
| 1 | Cyclopentyl | n-Propyl | i-Propyl | 0,018 |
| 2 | Cyclopentyl | n-Propyl | Ethyl | 0,039 |
| 3 | t-Butyl | Ethyl | 4-Methoxy-benzyl | 0,042 |
| 4 | Cyclopentyl | Ethyl | -CH ₂ CH ₂ Phenyl | 0,046 |
| 5 | 3-Tetrahydrofuryl | Ethyl | Benzyl | 0,048 |
| 6 | Cyclopentyl | n-Propyl | n-Propyl | 0,049 |
| 7 | t-Butyl | Ethyl | Benzyl | 0,053 |
| 8 | Phenyl | n-Propyl | n-Propyl | 0,055 |
| 9 | Cyclopentyl | Ethyl | Benzyl | 0,057 |
| 10 | -n-Propyl | -n-Propyl | Benzyl | 0,069 |
| 11 | Cyclopentyl | Ethyl | N-Pyrrolyl-methyl | 0,069 |
| 12 | Cyclopentyl | -n-Propyl | Benzyl | 0,074 |
| 13 | Cyclopentyl | -n-Propyl | -t-Butyl | 0,079 |
| 14 | Cyclopentyl | n-Propyl | n-Butyl | 0,081 |
| 15 | Cyclopentyl | Ethyl | -CH ₂ -OPhenyl | 0,11 |
| 16 | N-Morpholinyl | -n-Propyl | Benzyl | 0,11 |
| 17 | Cyclopentyl | Ethyl | Cyclohexyl-methyl | 0,11 |
| 18 | Ethyl | Ethyl | Cyclohexyl-methyl | 0,12 |
| 19 | n-Propyl | n-Propyl | Cyclopentyl | 0,12 |

*Experimentelle Bedingungen - Enzym: gereinigt aus humanen Monozyten (U937-Zellen); Endvolumen des Assays: 0.1 ml; Protein: zwischen 2 µg/Meißpunkt und 6 µg/Meißpunkt (abhängig vom Reinigungsgrad des Enzyms); Inkubationspuffer: 40 mM Tris-HCl (pH 7.8), 3 mM MgCl₂; Radioligand: 1 µCi/ml [3H] cAMP; Inkubation : 30 min bei 30°C; Referenzinhibitor: Rolipram

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit
5 weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat
10 oder Milchezucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

15 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung
20 von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

25 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder
30 Dichtungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen
35 oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchezucker oder Sorbit, mischt und in
40 Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt
 5 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

10 Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

| A) | <u>Tabletten</u> | <u>pro Tablette</u> |
|----|---------------------|---------------------|
| | Wirkstoff | 100 mg |
| 15 | Milchzucker | 140 mg |
| | Maisstärke | 240 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 15 mg |
| | Magnesiumstearat | <u>5 mg</u> |
| | | 500 mg |

20

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt
 25 und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

| B) | <u>Tabletten</u> | <u>pro Tablette</u> |
|----|-----------------------------|---------------------|
| 30 | Wirkstoff | 80 mg |
| | Maisstärke | 190 mg |
| | Milchzucker | 55 mg |
| | Mikrokristalline Cellulose | 35 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 15 mg |
| 35 | Natrium-carboxymethylstärke | 23 mg |
| | Magnesiumstearat | <u>2 mg</u> |
| | | 400 mg |

- Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-
- 5 carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

| C) | <u>Dragées</u> | <u>pro Dragée</u> |
|----|---------------------|-------------------|
| 10 | Wirkstoff | 5 mg |
| | Maisstärke | 41,5 mg |
| | Milchzucker | 30 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 3 mg |
| | Magnesiumstearat | <u>0,5 mg</u> |
| 15 | | 80 mg |

- Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat
- 20 anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

| | | | |
|----|----|------------------|-------------------|
| 25 | D) | <u>Kapseln</u> | <u>pro Kapsel</u> |
| | | Wirkstoff | 50 mg |
| | | Maisstärke | 268,5 mg |
| 30 | | Magnesiumstearat | <u>1,5 mg</u> |
| | | | 320 mg |

- Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt
- 35 und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

E) Ampullenlösung

| | | | |
|---|----------------|----|----|
| | Wirkstoff | 50 | mg |
| | Natriumchlorid | 50 | mg |
| 5 | Aqua pro inj. | 5 | ml |

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen
10 abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

F) Suppositorien

| | | | |
|----|---------------|-------------|-----------|
| 15 | Wirkstoff | 50 | mg |
| | Adeps solidus | <u>1650</u> | <u>mg</u> |
| | | 1700 | mg |

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz
20 homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

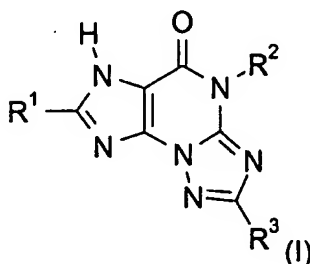
G) orale Suspension

| | | | |
|----|-----------------------|-----|----|
| 25 | Wirkstoff | 50 | mg |
| | Hydroxyethylcellulose | 50 | mg |
| | Sorbinsäure | 5 | mg |
| | Sorbit (70%ig) | 600 | mg |
| | Glycerin | 200 | mg |
| 30 | Aroma | 15 | mg |
| | Wasser ad | 5 | ml |

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf
35 Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

Patentansprüche

1) Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel I



5

wobei

- R¹ C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5 oder 6
gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein
10 oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und
Stickstoff enthalten kann;
- R² C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
- 15 R³ C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy,
C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen,
gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei
Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff
enthalten kann, substituiert sein kann,
20 C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy
substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, zur
25 Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV
(PDE IV).

2) Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch (I),

30

worin

- R¹ C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
Piperazinyl, Morpholinyl oder Phenyl;

R² C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

5 R³ C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)phenyloxy, Piperazin oder Pyrrol substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder
gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl,
bedeuten können,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
10 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV
(PDE IV).

15 3) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
N-MorpholinyI oder Phenyl;

20

R² Ethyl, Propyl, Allyl oder Butenyl;

R³ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl,
Phenoxyethyl, Methoxybenzyl oder N-Pyrylmethyl,
25 bedeuten können,

25

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV
30 (PDE IV).

30

4) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

35

R¹ Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, Cyclopentyl, 3-Tetrahydrofuryl, N-MorpholinyI
oder Phenyl;

R² Ethyl oder n-Propyl;

R³ Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxyethyl, 4-Methoxybenzyl oder N-Pyrrollylmethyl, bedeuten können,

- 5 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV (PDE IV).

10

5) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Applikation von PDE IV-Inhibitoren indiziert ist.

- 15 6) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP.

- 20 7) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Erhöhung der Konzentration von intrazellulärem cAMP indiziert ist.

- 25 8) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung von TNF.

- 30 9) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen eine TNF-Inhibierung indiziert ist.

- 10) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten ausgewählt aus der Gruppe Asthma, insbesondere Asthma bei
35 Entzündungen der Lungen, C.O.P.D. , allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis, allergischer Augenkrankheiten, Adult Respiratory Distress Syndrome, entzündliche Arthritis, Entzündungen der Lungen und der Atemwege, zystische Fibrose, chronische Bronchitis, eosinophiles Granulom, Psoriasis, Ischemia , endotoxischer oder septischer Schock, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, rheumatoide

Arthritis, chronische Glomerulonephritis, Urticaria, Conjunctivitis vernalis, Multiple Sklerose oder Arteriosklerose.

11) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der
5 Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma.

12) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der
Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
10 C.O.P.D.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|---|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/519 | | A3 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/35428 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juni 2000 (22.06.00) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09086 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1999 (24.11.99) (30) Prioritätsdaten: 198 58 331.1 17. Dezember 1998 (17.12.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN, Matthias [DE/DE]; Stiegelgasse 19, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; Muehlstrasse 23, D-55270 Schwabenheim (DE). KUEFNER-MUEHL, Ulrike [DE/DE]; Brueder-Grimm Strasse 37d, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, D-55411 Bingen am Rhein (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B-Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 28. September 2000 (28.09.00) | |
| (54) Title: TRICYCLIC NITROGEN HETEROCYCLES AS PDE IV INHIBITORS (54) Bezeichnung: TRICYCLISCHE STICKSTOFFHETEROCYCLEN ALS PDE IV INHIBITOREN | | | |
| <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> | | | |
| (57) Abstract The invention relates to the utilisation of tricyclic nitrogen heterocycles of general formula (I) as medicaments with a PDE IV-inhibiting effect, the radicals R ¹ , R ² and R ³ having the meanings given in the description and in the claims. | | | |
| (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung tricyclischer Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (I) als Arzneimittel mit PDE IV inhibierender Wirkung, wobei die Reste R ¹ , R ² und R ³ die in der Beschreibung und die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung aufweisen. | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/09086

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/519 | | |
|---|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| E | WO 00 12511 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;HOFFMANN MATTHIAS (DE); CARTER ADRIAN) 9 March 2000 (2000-03-09) the whole document --- | 1-12 |
| E | WO 99 65912 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;HOFFMANN MATTHIAS (DE); CARTER ADRIAN) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document --- -/-- | 1-12 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 30 June 2000 | | Date of mailing of the international search report 07/07/2000 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Veronese, A |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 99/09086

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | U SCHRÄPLER ET AL: "Die Synthese von cyclischen Acyloinen aus Dicarbonsäureestern durch Darstellung und Hydrolyse der Bis-trimethylsiloxy-cycloalkene" CHEMISCHE BERICHTE, DE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, vol. 97, no. 97, 1964, pages 1373-1382-1383, XP002101359 ISSN: 0009-2940 the whole document ---- | 1-12 |
| A | US 5 744 473 A (HOFER PETER ET AL) 28 April 1998 (1998-04-28) the whole document ----- | 1-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP99/9086**ADDITIONAL MATTER****PCT/ISA/210**

Continuation of box I.2

Claims 1-9 relate to the treatment of diseases which are not sufficiently characterised. "Medicaments for inhibiting the phosphodiesterase of the type IV (PDE)", "medicaments for increasing the concentration of intracellular cAMP", or "medicaments for inhibiting TNF" are not clear and comprehensive descriptions of diseases. The use of said expressions must be described as lack of clarity in accordance with Article 6 PCT and in a given context. The lack of clarity makes a meaningful and complete search impossible. The search was therefore restricted to the diseases described in Claims 10-12 and was extended to include as far as possible the general idea on which the invention is based.

Completely searched Claims: 10-12

Incompletely searched Claims: 1-9

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established are not usually the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09086

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0012511 A | 09-03-2000 | AU 9347498 A | 21-03-2000 |
| WO 9965912 A | 23-12-1999 | DE 19826843 A | 23-12-1999 |
| | | AU 4511299 A | 05-01-2000 |
| US 5744473 A | 28-04-1998 | AU 4415797 A | 02-04-1998 |
| | | WO 9811113 A | 19-03-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09086

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/519

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| E | WO 00 12511 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;HOFFMANN MATTHIAS (DE); CARTER ADRIAN) 9. März 2000 (2000-03-09) das ganze Dokument --- | 1-12 |
| E | WO 99 65912 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;HOFFMANN MATTHIAS (DE); CARTER ADRIAN) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) das ganze Dokument --- -/- | 1-12 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"F" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Δ" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Juni 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veronese, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. ationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09086

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| A | <p>U SCHRÄPLER ET AL: "Die Synthese von cyclischen Acyloinen aus Dicarbonsäureestern durch Darstellung und Hydrolyse der Bis-trimethylsiloxy-cycloalkene" CHEMISCHE BERICHTE,DE,VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, Bd. 97, Nr. 97, 1964, Seiten 1373-1382-1383, XP002101359 ISSN: 0009-2940 das ganze Dokument</p> <p>----</p> | 1-12 |
| A | <p>US 5 744 473 A (HOFER PETER ET AL) 28. April 1998 (1998-04-28) das ganze Dokument</p> <p>-----</p> | 1-12 |

WEITERE ANGABEN

PCT/SA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-9 beziehen sich auf die Behandlung von Erkrankungen die nicht ausreichend charakterisiert sind. "Arzneimittel zur Inhibierung der Phosphodiesterase Typ IV (PDE)", "Arzneimittel zur Erhöhung der Konzentration von intracellulärem cAMP", oder "Arzneimittel zur Inhibierung von TNF" sind keine eindeutigen und umfassenden Beschreibungen von Erkrankungen. Die Verwendung dieser Ausdrücke muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die in Ansprüchen 10-12 beschriebenen Erkrankungen limitiert und, soweit möglich ausgebreitet auf die allgemeine Idee die der Anmeldung unterliegt.

Vollständig recherchierte Patentansprüche: 10-12

Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-9

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In. itionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09086

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0012511 A | 09-03-2000 | AU 9347498 A | 21-03-2000 |
| WO 9965912 A | 23-12-1999 | DE 19826843 A | 23-12-1999 |
| | | AU 4511299 A | 05-01-2000 |
| US 5744473 A | 28-04-1998 | AU 4415797 A | 02-04-1998 |
| | | WO 9811113 A | 19-03-1998 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.